

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2006 年 10 月 19 日 (19.10.2006)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2006/109876 A1

- (51) 国際特許分類:  
A61K 31/444 (2006.01) A61P 25/14 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2006/307991
- (22) 国際出願日: 2006 年 4 月 10 日 (10.04.2006)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2005-112137 2005 年 4 月 8 日 (08.04.2005) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1128088 東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 10 号 Tokyo (JP). 独立行政法人 国立病院機構 (NATIONAL HOSPITAL ORGANIZATION) [JP/JP]; 〒1528621 東京都目黒区東が丘 2-5-21 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 花田 敬久 (HANADA, Takahisa) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台 5 丁目 1 番地 3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 上野 正孝 (UENO, Masataka) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台 5 丁目 1 番地 3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 久野 貞子 (KUNO, Sadako) [JP/JP]; 〒1528621 東京都目黒区東が丘 2-5-21 独立行政法人 国立病院機構内 Tokyo (JP). 水田 英二 (MIZUTA, Eiji) [JP/JP]; 〒1528621 東京都目黒区東が丘 2-5-21 独立行政法人 国立病院機構内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 小林 浩, 外 (KOBAYASHI, Hiroshi et al.); 〒1040028 東京都中央区八重洲二丁目 8 番 7 号 福岡ビル 9 階 阿部・井窪・片山法律事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AGENT FOR TREATING INVOLUNTARY MOVEMENT

(54) 発明の名称: 不随意運動治療剤

(57) Abstract: Disclosed is an agent for treating involuntary movements other than tremors. The agent contains an 1,2-dihydropyridine compound, which is highly useful as a pharmaceutical product and has an AMPA receptor antagonist action, a salt thereof or a solvate of any of them.

(57) 要約: 本発明は、AMPA 受容体拮抗作用を示し、かつ、医薬としても有用性が高い 1, 2-ジヒドロピリジン化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含有する振戦を除く他の不随意運動の治療剤に関する。

WO 2006/109876 A1

## 明 細 書

## 不随意運動治療剤

## 5 技術分野

本発明は、AMPA 受容体拮抗作用を有する有用な 1, 2-ジヒドロピリジン化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含有する不随意運動治療剤に関する。

## 10 背景技術

不随意運動 [ジスキネジア (dyskinesia)] は、意志を伴わないあるいは制御不能な身体的運動性の異常であり、例えば、振戦、舞踏病、バリスム、ジストニア、アテトーシス、ミオクローヌス、チックなどを挙げることができる。これらの症状のうち振戦に関してはパーキンソン病治療薬、 $\beta$ 遮断薬などによく反応し、ドーパミン作動神経の活動低下が示唆されるものが多い。

この不随意運動は、神経変性疾患、代謝疾患および免疫疾患に伴って現れるか、またはそれら疾患の進行に伴って現れることが知られている。例えば、神経変性疾患では、脳虚血、頭部外傷、脳血管障害、トゥーレット症候群、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、脊髄小脳変性症（オリーブ・橋・小脳萎縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症など）、AIDS 性神経障害、てんかん、および低酸素状態後に観察される神経変性などが不随意運動を引き起こすことが知られている。また、代謝疾患では、有棘赤血球増加症、ウィルソン病、グルタール酸血症、およびリー病が不随意運動を引き起こすことが知られている。そして、免疫疾患では、全身性エリテマトーデス、シドナム舞踏病、および妊

25 娠舞踏病において不随意運動を伴うことが知られている。これらの疾患は、発症のメカニズムなど未解明な点が多く、治療に有効な医薬も未だ見出されていない重篤な疾患であるが、それに伴う不随意運動にも有効な処置手段が見出されていないため、その開発が望まれている。

また、さらにこの不随意運動は、種々の疾患の治療に用いられる薬物により誘発されることが知られており、例えば向精神薬（例えば統合失調症治療剤、選択的セロトニン取り込み阻害剤、三環性抗鬱剤、リチウム、抗てんかん薬など）、パーキンソン病治療薬、コカイン、テオフィリン、エタノール、または

5  $\beta$ アドレナリン作動薬などの投与により不随意運動が生じることが知られている。例えば、精神疾患の治療には、ドーパミンD<sub>2</sub>（D<sub>2</sub>）受容体拮抗作用を有する薬剤が使用されているが、長期間に渡る向精神薬投与は、主に口周囲の異常運動を引き起こすことが知られている。

また、前記の薬物誘発による不随意運動は、向精神薬ほど高頻度ではないもの

10 の、制吐剤、胃腸機能調整剤、脳循環代謝改善剤、降圧剤などの投与によっても引き起こされることが知られている。

さらに、前記の薬物誘発による不随意運動の例として、パーキンソン病またはパーキンソン症候群の患者に対し長期間、ドーパミン受容体作動薬やドーパミン代謝阻害剤を投与すると新たな運動性異常を引き起こすこともよく知られている<sup>(1, 2)</sup>。パーキンソン病またはパーキンソン症候群は黒質線条体のドーパミンニューロンの変性によって生じることが知られている。それらの治療には、ドーパミン受容体作動薬であるブロモクリプチン、リスリド、ペルゴリド、カベルゴリン、ロピニロール、プラミペキソール、L-ドーパ（L-DOPA）、またはドーパミン代謝阻害剤であるモノアミン酸化酵素（MAO）

15 阻害薬、カテコール-O-メチル基転移酵素（COMT）阻害薬といった薬物が臨床応用されるか、あるいは臨床で使用されている。

一般的に、振戦を除く他の不随意運動に対する治療は、統合失調症治療剤に代表されるドーパミン受容体拮抗薬、またはレセルピン、テトラベナジンといったモノアミン枯渇薬が使用されることから<sup>(3~6)</sup>、振戦を除く他の不随意

25 運動発現の背景にはドーパミン作動神経の異常な活動亢進があると想定される。しかし、これらの治療剤は副作用としてパーキンソン症候群惹起、過鎮静などの副作用があるため慎重に使用することが必要であり、これらの副作用の少ない新規な治療法の開発が望まれている。

また、ドーパミン受容体作動薬投与またはドーパミン代謝阻害剤投与に伴い誘発される不随意運動に対してはパーキンソン病治療薬であるアマンタジンが有効であるという報告があるが、一方で他のパーキンソン病治療剤の効力を減弱させる可能性が報告されており、使用に注意が必要とされている<sup>(7)</sup>。

- 5      また、N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 型グルタミン酸受容体の拮抗剤が、不随意運動の症状改善に効果を示すという報告がある<sup>(8)</sup>。しかし、多くの NMDA 型受容体拮抗剤は、ヒトにおいて精神系に対する重篤な副作用を発現することがよく知られている<sup>(9)</sup>。

- 10      ところで、 $\alpha$ -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾールプロピオン酸 (AMPA) 受容体拮抗剤がパーキンソン病治療薬の作用増強効果を有することが報告されている。すなわち、AMPA 受容体拮抗剤は、パーキンソン病に対するドーパミン補充療法において補助薬として使用可能であることが報告されている。しかし、AMPA 受容体拮抗剤によるこの効果は、パーキンソン病の主兆候の内、寡動、振戦、筋固縮の改善という限定的な症状改
- 15      善効果であり、ドーパミン作動神経の異常な活動亢進に基づく不随意運動、例えば舞蹈病、ジストニア、チック、バリスム、アテトーシス、ミオクローヌス等への効果に対する知見は示されていない<sup>(10~12, 20)</sup>。

- 20      さらに、パーキンソン病患者における治療薬 L-ドーパに対する反応性の変化が、グルタミン酸受容体の発現量の変化等に関与するという報告がある<sup>(13)</sup>。実際に、L-ドーパの長期投与に伴うドーパミン受容体作動薬の効果時間短縮に対し、グルタミン酸受容体である AMPA 受容体の拮抗剤が回復作用を示しうることが報告されている。しかし、この AMPA 受容体拮抗剤によるドーパミン受容体作動薬の効果時間の回復作用は、ドーパミン受容体作動薬による不随意運動に対する抑制作用を示すものではなく、ドーパミン受容体作
- 25      動薬の効果増強作用を示すものであるに過ぎない<sup>(14, 15)</sup>。

前述の報告にあるとおり、AMPA 受容体拮抗剤を不随意運動の治療に用いることは必ずしも認知されている状況になかった。しかし、近年、AMPA 受容体拮抗剤の不随意運動治療への応用に関し、以下のように検討がなされてい

る。MPTP（1-メチル-4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピ  
リジン）投与により黒質のメラニン含有神経細胞を選択的に障害させた実験動  
物として選択したサルに、ドーパミン受容体作動薬であるL-ドーパを4, 5  
週間にわたり投与すると、新たにL-ドーパ投与後の抗パーキンソン作用の発  
5 現に一致して不随意運動が発現する。この症状に対し AMPA 受容体拮抗剤と  
して知られる LY-300164 [タランパネル (Talampanel)] を投与したところ、  
不随意運動の改善が見られた<sup>(16)</sup>。また、アカゲザルを用いたモデルで、  
キナゾリン構造を有する AMPA 受容体拮抗剤の不随意運動に対する効果が示  
唆されている<sup>(21)</sup>。さらに、アカゲザルを用いたモデルで、3-（2-クロ  
10 ロフェニル）-2-[2-（6-ジェチルアミノメチルピリジン-2-イル）  
-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オンの不随意運動に対す  
る効果が報告されている<sup>(22)</sup>。また、AMPA 受容体拮抗作用を持つといわれ  
る抗てんかん薬トピラメイト (Topiramate) が、マーモセットのモデルで不  
随意運動抑制作用を有することが報告されている<sup>(17)</sup>。また、AMPA 受容体  
15 拮抗剤がジストニアに対する効果を有することが報告されている<sup>(18)</sup>。さら  
に、遅発性ジスキネジアを有する患者において、グルタミン酸による興奮性神  
経伝達のマーカーが脳脊髄液中で上昇することが報告されている<sup>(19)</sup>。前述  
の報告などから、自然発症の不随意運動およびドーパミン受容体作動薬を含む  
薬物投与に伴い生じるドーパミン作動神経の異常な活動亢進に基づく不随意運  
20 動に対して、AMPA 受容体拮抗剤の治療効果が期待できると考えられている。

前述のとおり、振戦を除く他の不随意運動の治療は、従来の治療剤が抱える  
パーキンソン症候群惹起、過鎮静などの副作用を回避することが必要とされて  
いる。しかしながら、前述の AMPA 受容体拮抗剤の不随意運動治療剤として  
の研究報告においては、副作用として現れるパーキンソン症候群の症状を臨床  
25 症状として軽減するという記載もなく、示唆もない。すなわち、LY-300164  
は、サル試験結果ではパーキンソン症状に関して明確な改善、すなわち症状ス  
コアでの改善効果を有するとは認められていない<sup>(16)</sup>。また、キナゾリン構  
造を有する AMPA 受容体拮抗剤<sup>(21)</sup> および 3-（2-クロロフェニル）-2

—[2—(6—ジエチルアミノメチルピリジン—2—イル)—ビニル]—6—フルオロ—3H—キナゾリン—4—オン<sup>(22)</sup>は、不随意運動に対する効果への言及はあるが、副作用であるパーキンソン症状に対する記載はない。さらに、トピラメイトは有意ではないものの、パーキンソン症状悪化傾向を示しており、

5 従来の治療薬と同様の懸念を有している<sup>(17)</sup>。そして、腎毒性が発現することからヒトへの利用が断念されている<sup>(18)</sup>。

AMPA 受容体拮抗作用を有する化合物としては、例えばキノキサリンジオン骨格を有する競合的 AMPA 受容体拮抗化合物<sup>(23~25)</sup>、非競合的 AMPA 受容体拮抗化合物<sup>(26~33)</sup>に関する報告などがある。

10 一方、1,2—ジヒドロピリジン化合物としては、GABA<sub>A</sub> 受容体  $\alpha$  サブユニットのリガンド<sup>(34)</sup>、てんかんの治療<sup>(35)</sup>、各種神経疾患の治療<sup>(36)</sup>など、従来からいくつか報告がなされている。

このように、AMPA 受容体拮抗剤は多数報告され、一部では不随意運動の治療への検討もされているが、不随意運動治療効果を有し、かつ、振戦以外の

15 他の不随意運動の治療が抱える前記副作用を示さない化合物は未だ見出されていない。したがって、前記したような副作用を生じさせずに振戦以外の他の不随意運動を処置する手段として臨床で有効に作用する化合物の創出が望まれている。

## 20 参考文献

- (1) Jenner, P., *Neurology*, 2002, 58 (Suppl 1): S1-8
- (2) Jankovic, J., *Neurology*, 2002, 58 (Suppl 1): S19-32
- (3) O'Brien CF. Chorea. In: Jankovic J and Tolosa E eds. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Baltimore: Lippincot Williams & Wilkins. 1998, pp357-364
- 25 (4) Shannon KM. Ballism. In: Jankovic J and Tolosa E eds. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Baltimore: Lippincot Williams & Wilkins. 1998, pp365-375

- (5) Tolosa E and Jankovic J. Tics and Tourette's Syndrome. In: Jankovic J and Tolosa E eds. Parkinson's Disease and Movement Disorders. Baltimore: Lippincot Williams & Wilkins. 1998,491-512
- 5 (6) Brin MF. Treatment of Dystonia. In: Jankovic J and Tolosa E eds. Parkinson's Disease and Movement Disorders. Baltimore: Lippincot Williams & Wilkins. 1998,pp553-578
- (7) P.J.Blanchet Mov Disord. 1998; 13(5): 798-802
- (8) S.M.Papa Ann Neurol 1996; 39: 574-578
- 10 (9) Olney ら、J Psychiatr Res 1999; 33: 523-533
- (10) P.A.Loschmann ら、J Neural Trnasm 1991; 3: 203-213
- (11) J Neural Trnasm 1992;Suppl38: 55-64
- (12) T.Klockgether ら、Ann Neurol 1991; 30: 717-723
- (13) Calom,F. ら、Neurobiol Dis 2003,14: 404-416
- 15 (14) C.Marin ら、Synapse. 2000 15; 36(4): 267-74
- (15) Synapse. 2001; 42(1):40-7
- (16) T.N.Chase ら、Neurology 2000; 54: 1589-1595
- (17) A.Monty ら、Mov Disord. 2005, 20(4); 403-409
- (18) Richter A. ら、Eur. J. Pharmacol. 1993, 231; 287-291
- 20 (19) G.Tsai ら、Am J Psychiatry. 1998,155; 1207-1213
- (20) 米国特許第 6 1 9 1 1 3 2 号明細書
- (21) 米国特許第 6 1 3 6 8 1 2 号明細書
- (22) 米国特許出願公開第 2 0 0 1 / 0 0 3 4 3 4 5 号明細書
- (23) 国際公開第 9 4 / 2 5 4 6 9 号パンフレット
- 25 (24) 国際公開第 9 6 / 1 0 0 2 3 号パンフレット
- (25) 米国特許第 5 3 5 6 9 0 2 号明細書
- (26) 国際公開第 9 5 / 0 1 3 5 7 号パンフレット
- (27) 国際公開第 9 7 / 2 8 1 3 5 号パンフレット

(28) 国際公開第 9 7 / 2 8 1 6 3 号パンフレット

(29) 国際公開第 9 7 / 4 3 2 7 6 号パンフレット

(30) 国際公開第 9 7 / 3 4 8 7 8 号パンフレット

(31) 国際公開第 9 8 / 3 8 1 7 3 号パンフレット

5 (32) 欧州特許第 8 0 2 1 9 5 号明細書

(33) 米国特許第 6 2 7 7 8 7 2 号明細書

(34) 国際公開第 9 8 / 5 5 4 8 0 号パンフレット

(35) 国際公開第 0 0 / 0 7 9 8 8 号パンフレット

(36) 国際公開第 0 1 / 9 6 3 0 8 号パンフレット

10

#### 発明の開示

本発明は、優れた AMPA 受容体拮抗作用を示し、かつ従来にない新しい特性を有する有用な不随意運動（振戦を除く）の治療剤を提供することにある。

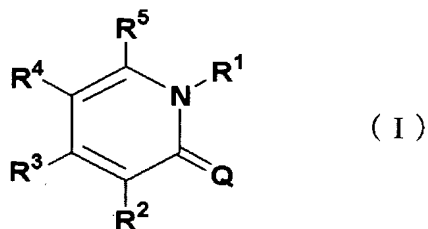
15 本発明者は、優れた AMPA 受容体拮抗作用を有する 1, 2 - ジヒドロピリジン化合物は、不随意運動を処置する手段として有用な不随意運動治療剤と成り得るとの仮説を構築し、鋭意検討を行った。

その結果、意外にも 1, 2 - ジヒドロピリジン化合物、好ましくは 3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン（国際公開第 0 1 / 9 6 3 0 8 号パンフレットの実施例  
20 7）が、副作用、特にこれまでの振戦を除く他の不随意運動の治療において問題とされてきた、ドーパミン神経系の活動抑制によるパーキンソン症状を引き起こすことなく、不随意運動抑制作用を有する、という従来の化合物にはない特性を有することを見出した。従って、当該化合物は、新しい特性に基づく、振戦を除く他の不随意運動を処置する手段として有用な不随意運動治療剤、好  
25 ましくはドーパミン作動神経の異常な活動亢進に基づく不随意運動治療剤の有効成分として有効に機能し得ることを明らかにし、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は以下の通りである。



(1) 下記一般式(I)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含有する不随意運動（振戦を除く）の治療剤。



〔式中、

5           Qは=NH、=Oまたは=Sを示し；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> は同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基または式—X—Aで表される基を示し、

ここで、Xは単結合、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン基、置換基を有していてもよいC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニレン基、置換基を有していても

10           もよいC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニレン基、—O—、—S—、—CO—、—SO—、—SO<sub>2</sub>—、—N(R<sup>6</sup>)—、—N(R<sup>7</sup>)—CO—、—CO—N(R<sup>8</sup>)—、—N(R<sup>9</sup>)—CH<sub>2</sub>—、—CH<sub>2</sub>—N(R<sup>10</sup>)—、—CH<sub>2</sub>—CO—、—CO—CH<sub>2</sub>—、—N(R<sup>11</sup>)—S(O)<sub>m</sub>—、—S(O)<sub>n</sub>—N(R<sup>12</sup>)—、—CH<sub>2</sub>—S(O)<sub>p</sub>—、—S(O)<sub>q</sub>—CH<sub>2</sub>—、—CH<sub>2</sub>—O—、—O—CH<sub>2</sub>—、—N(R<sup>13</sup>)—CO—N(R<sup>14</sup>)—または—N(R<sup>15</sup>)—CS—N(R<sup>16</sup>)—を示し、

15           R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup> およびR<sup>16</sup> は同一または相異なって水素原子、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基またはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ基を示し；

20           m、n、pおよびqはそれぞれ独立に整数0、1または2を示し、；

Aはそれぞれ置換基を有していてもよいC<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル基、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルケニル基、5～14員非芳香族複素環式基、C<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>芳香族炭化水素環式基または5～14員芳香族複素環式基を示し、

但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  のうち 3 つの基は常に同一または相異なつて  $-X-A$  で表される基を示し、残る 2 つの基は常に水素原子、ハロゲン原子または  $C_1 \sim C_6$  アルキル基を示す。]

5 (2) 不随意運動が、ドーパミン作動神経の異常な活動亢進に基づく不随意運動である上記 (1) 記載の治療剤。

(3) 不随意運動が、舞蹈病、ジストニア、チック、バリスム、アテトーシス、およびミオクローヌスからなる群から選択される少なくとも一つである上記 (1) 記載の治療剤。

10 (4) 不随意運動が、神経変性疾患、代謝疾患または免疫疾患に伴う不随意運動（振戦を除く）、および薬物誘発不随意運動（振戦を除く）からなる群から選択される少なくとも一つである上記 (1) 記載の治療剤。

15 (5) 神経変性疾患に伴う不随意運動（振戦を除く）が、トゥーレット症候群、脊髄小脳変性症、脳血管障害、および頭部外傷からなる群から選択される少なくとも一つに伴う不随意運動（振戦を除く）である上記 (4) 記載の治療剤。

(6) 代謝疾患に伴う不随意運動（振戦を除く）が、有棘赤血球増加症、ウィルソン病、グルタル酸血症、およびリー病からなる群から選択される少なくとも一つに伴う不随意運動（振戦を除く）である上記 (4) 記載の治療剤。

20 (7) 免疫疾患に伴う不随意運動（振戦を除く）が、全身性エリテマトーデス、シドナム舞蹈病、および妊娠舞蹈病からなる群から選択される少なくとも一つに伴う不随意運動（振戦を除く）である上記 (4) 記載の治療剤。

25 (8) 薬物誘発不随意運動（振戦を除く）が、向精神薬および／またはドーパミン受容体作動薬の投与に伴う不随意運動（振戦を除く）である上記 (4) 記載の治療剤。

(9) 薬物誘発不随意運動（振戦を除く）が、ドーパミン受容体作動薬の投与に伴う不随意運動（振戦を除く）である上記 (4) 記載の治療剤。

(10) 薬物誘発不随意運動（振戦を除く）が、Lドーパまたはそのプロドラッグと末梢ドパデカルボキシラーゼ阻害剤との併用に伴う不随意運動（振戦を除く）である上記（4）記載の治療剤。

(11) 化合物が、

- 5        3－（2－シアノフェニル）－5－（2－ピリジル）－1－フェニル－1，  
2－ジヒドロピリジン－2－オン、  
3－（2－シアノフェニル）－5－（2－ピリジル）－1－（3－ピリジ  
ル）－1， 2－ジヒドロピリジン－2－オン、  
3－（2－フルオロピリジン－3－イル）－5－（2－ピリジル）－1－  
10        フェニル－1， 2－ジヒドロピリジン－2－オン、  
3－（2－フルオロピリジン－3－イル）－5－（2－ピリジル）－1－  
（3－ピリジル）－1， 2－ジヒドロピリジン－2－オン、  
3－（2－シアノフェニル）－1－フェニル－5－（2－ピリミジニル）  
－1， 2－ジヒドロピリジン－2－オン、  
15        3－（2－シアノフェニル）－1－（3－ピリジル）－5－（2－ピリミ  
ジニル）－1， 2－ジヒドロピリジン－2－オン、  
3－（2－フルオロピリジン－3－イル）－1－フェニル－5－（2－ピ  
リミジニル）－1， 2－ジヒドロピリジン－2－オン、および  
3－（2－シアノピリジン－3－イル）－1－フェニル－5－（2－ピリ  
20        ミジニル）－1， 2－ジヒドロピリジン－2－オン

からなる群から選択される少なくとも一つである上記（1）記載の治療剤。

(12) 化合物が、3－（2－シアノフェニル）－5－（2－ピリジル）－1  
－フェニル－1， 2－ジヒドロピリジン－2－オンである上記（1）記載  
の治療剤。

- 25        (13) 化合物が、3－（2－シアノフェニル）－5－（2－ピリジル）－1  
－フェニル－1， 2－ジヒドロピリジン－2－オン水和物である上記  
（1）記載の治療剤。

本発明により、すぐれた不随意運動（振戦を除く）の治療剤が提供される。  
より具体的には、1, 2-ジヒドロピリジン化合物、すなわち一般式 (I) で  
表される化合物、好ましくは3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジ  
ル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、もしくはその塩、  
5 またはそれらの溶媒和物を含有する、すぐれた効果を有する不随意運動（振戦  
を除く）の治療剤が提供され、振戦を除く他の不随意運動の治療に用いること  
が可能となった。

本発明により、振戦を除く他の不随意運動の治療において問題とされてきた、  
ドーパミン神経系の活動抑制によるパーキンソン症状を引き起こすことなく、  
10 好ましくは明確なパーキンソン症状改善をもたらしつつ、不随意運動の治療を  
行うことが可能となった。

#### 図面の簡単な説明

図1は、不随意運動に対する被験物質の効果を示す。縦軸は重症度を、横  
15 軸はL-ドーパメチルエステルおよびベンセラジド投与後の時間を示す。

「#」は、溶媒に対して統計的に有意な差があることを示す ( $P<0.01$ )。

図2は、パーキンソン症状に対する被験物質の効果を示す。縦軸は重症度  
を、横軸はL-ドーパメチルエステルおよびベンセラジド投与後の時間を示す。

「\*」、「#」は、溶媒に対して統計的に有意な差があることを示す（それぞ  
20 れ  $P<0.05$ 、 $P<0.01$ ）。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下に本発明の実施の形態について説明する。以下の実施の形態は、本発明  
を説明するための例示であり、本発明をこの実施の形態にのみ限定する趣旨で  
25 はない。本発明は、その要旨を逸脱しない限り、さまざまな形態で実施をする  
ことができる。

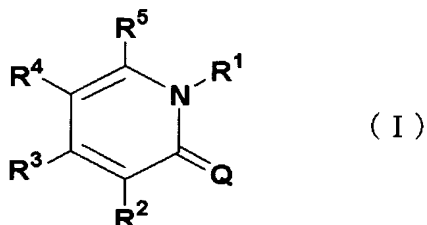
なお、本明細書において引用された全ての先行技術文献および公開公報、特  
許公報その他の特許文献は、参照として本明細書に組み入れられる。

## 1. 1, 2-ジヒドロピリジン化合物

本発明の治療剤は、1, 2-ジヒドロピリジン化合物を有するものである。

本発明において、1, 2-ジヒドロピリジン化合物は、下記の一般式 (I)

5 で示される化合物、その塩またはそれらの溶媒和物を含有するものである。



一般式 (I) 中、Q は、=NH、=O または =S を示し、好適には =O である。

10 一般式 (I) 中、R¹、R²、R³、R⁴ および R⁵ は同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、C₁~C₆ アルキル基または式 -X-A で表される基を示す。

本明細書において用いる「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等の原子があげられる。

15 本明細書において用いる「C₁~C₆ アルキル基」とは、炭素数が 1~6 個の直鎖または分枝状のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基 (1-メチルプロピル基)、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、tert-ペンチル基 (1, 1-ジメチルプロピル基)、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基 (ネオペンチル基)、1-エチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、20 3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1-

メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基等があげられる。

ここで、式-X-Aにおいて前記Xで示される基は単結合、

- 5 置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキレン基、  
置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルケニレン基、  
置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ アルキニレン基、  
-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-N(R<sup>6</sup>)-、-N(R<sup>7</sup>)-CO-、-CO-N(R<sup>8</sup>)-、-N(R<sup>9</sup>)-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-N(R<sup>10</sup>)-、-CH<sub>2</sub>-CO-、-CO-CH<sub>2</sub>-、-N(R<sup>11</sup>)-S(O)<sub>m</sub>-、-S(O)<sub>n</sub>-N(R<sup>12</sup>)-、-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>p</sub>-、-S(O)<sub>q</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-O-、-O-CH<sub>2</sub>-、-N(R<sup>13</sup>)-CO-N(R<sup>14</sup>)-または-N(R<sup>15</sup>)-CS-N(R<sup>16</sup>)-を示し、
- 10

- R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup> および R<sup>16</sup> は同一または相異なって水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基または $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基を示し；
- 15

m、n、p および q はそれぞれ独立に整数0、1または2を示す。

本明細書において用いる「置換基を有していてもよい」は、「置換可能な部位に、任意に組み合わせて1または複数個の置換基を有していてもよい」ことを意味する。

20

- 本明細書において用いる「 $C_1 \sim C_6$ アルキレン基」は、炭素数1～6個のアルキレン基を示す。前記Xにおける特に好ましい「 $C_1 \sim C_6$ アルキレン基」は、炭素数1～3個のアルキレン基であり、例えば-CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-等が挙げられる。
- 25

本明細書において用いる「 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン基」は、炭素数2～6個のアルケニレン基を示す。前記Xにおける特に好ましい「 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン基」は、炭素数2又は3個のアルケニレン基であり、例えば-CH=CH-

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ 、  
 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ 等が挙げられる。

本明細書において用いる「 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニレン基」は、炭素数2～6個のアルキニレン基を示す。前記Xにおける特に好ましい「 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニレン

5 基」は、炭素数2又は3個のアルキニレン基であり、例えば $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 等が挙げられる。

また、Xで示される「置換基を有していてもよい $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキレン基」、  
「置換基を有していてもよい $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニレン基」または「置換基を有し  
ていてもよい $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニレン基」における当該「置換基」の好ましい例  
10 としては、ハロゲン原子（例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等）、水酸基、ニトリル基、ニトロ基等が挙げられる。

本明細書において用いる「 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ基」とは、炭素数1～6個のアルコキシ基を示し、上記の $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基に対応する $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ基を意味する。本明細書において用いる「 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ基」は、例え  
15 ばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、*tert*-ペンチルオキシ基、1,  
2-ジメチルプロポキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-エチルプロポキシ基、  
1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、イソ  
20 ヘキシルオキシ基、1-エチル-1-メチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 2, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブトキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、1-エチルブトキシ基、  
25 2-エチルブトキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基等があげられる。

前記 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{13}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、 $\text{R}^{15}$  および $\text{R}^{16}$  で表される基における好ましい「 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基」としては、メチル基、エ

チル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*tert*-ブチル基等があげられ、好ましい「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基」としては、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基等が挙げられる。

- 5 本明細書において用いるXにおける好ましい基としては、単結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(CN)-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-CH_2-$ 、 $-CH(CN)-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH(OH)-$ 、 $-CH_2-CH(CN)-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH(OH)-$ 、 $-CH=CH-CH(CN)-$ 、 $-CH(OH)-CH=CH-$ 、 $-CH(CN)-CH=CH-$ 、 $-C \equiv C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、 $-NH-CS-NH-$ 等があげられ、より好ましい基としては単結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(CN)-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-CH_2-$ 、 $-CH(CN)-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH(OH)-$ 、 $-CH_2-CH(CN)-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C \equiv C-$ 、 $-CO-$ 等があげられ、更に好ましくは単結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CO-$ であり、最も好ましくは単結合である。
- 10
- 15

ここで、式 $-X-A$ において、Aで示される基は、  
置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、  
置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル基、  
置換基を有していてもよい5～14員非芳香族複素環式基、  
置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{14}$ 芳香族炭化水素環式基または  
置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を示す。

- 25 本明細書において用いる「 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基」とは、3～8個の炭素原子で構成されたシクロアルキル基を示し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられる。



本明細書において用いる「C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルケニル基」とは、3～8個の炭素原子で構成されたシクロアルケニル基を示し、例えばシクロプロペン-1-イル、2-シクロプロペン-1-イル、シクロブテン-1-イル、2-シクロブテン-1-イル、1, 3-シクロブタジエン-1-イル、シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、1, 3-シクロペンタジエン-1-イル、1, 4-シクロペンタジエン-1-イル、2, 4-シクロペンタジエン-1-イル、シクロヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-1-イル、1, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、1, 5-シクロヘキサジエン-1-イル、2, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イル、シクロヘプテン-1-イル、2-シクロヘプテン-1-イル、3-シクロヘプテン-1-イル、4-シクロヘプテン-1-イル、1, 3-シクロヘプタジエン-1-イル、1, 4-シクロヘプタジエン-1-イル、1, 5-シクロヘプタジエン-1-イル、1, 6-シクロヘプタジエン-1-イル、2, 4-シクロヘプタジエン-1-イル、2, 5-シクロヘプタジエン-1-イル、2, 6-シクロヘプタジエン-1-イル、3, 5-シクロヘプタジエン-1-イル、1, 3, 5-シクロヘプタトリエン-1-イル、1, 3, 6-シクロヘプタトリエン-1-イル、1, 4, 6-シクロヘプタトリエン-1-イル、2, 4, 6-シクロヘプタトリエン-1-イル、シクロオクテン-1-イル、2-シクロオクテン-1-イル、3-シクロオクテン-1-イル、4-シクロオクテン-1-イル、1, 3-シクロオクタジエン-1-イル、1, 4-シクロオクタジエン-1-イル、1, 5-シクロオクタジエン-1-イル、1, 6-シクロオクタジエン-1-イル、1, 7-シクロオクタジエン-1-イル、2, 4-シクロオクタジエン-1-イル、2, 5-シクロオクタジエン-1-イル、2, 6-シクロオクタジエン-1-イル、2, 7-シクロオクタジエン-1-イル、3, 5-シクロオクタジエン-1-イル、3, 6-シクロオクタジエン-1-イル、1, 3, 5-シクロオクタトリエン-1-イル、1, 3, 6-シクロオクタトリエン-1-イル、1, 3,

7-シクロオクタトリエン-1-イル、1, 4, 6-シクロオクタトリエン-1-イル、1, 4, 7-シクロオクタトリエン-1-イル、1, 5, 7-シクロオクタトリエン-1-イル、2, 4, 6-シクロオクタトリエン-1-イル、2, 4, 7-シクロオクタトリエン-1-イル基等が挙げられる。

- 5 本明細書において用いる「5～14員非芳香族複素環式基」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる複素原子を1個以上含んでなる単環式、および二環式または三環式等の多環式の5～14員非芳香族複素環式基をいう。当該基における具体的な例をあげると、例えばピロリジニル基、ピロリニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、モルホリニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、ジヒドロフリル基、ジヒドロピラニル基、イミダゾリニル基、オキサゾリニル基等が挙げられる。また、当該非芳香族複素環式基には、
- 10 ピリドン環から誘導される基や、非芳香族性の縮合環（例えばフタルイミド環、スクシンイミド環等から誘導される基）も含まれる。

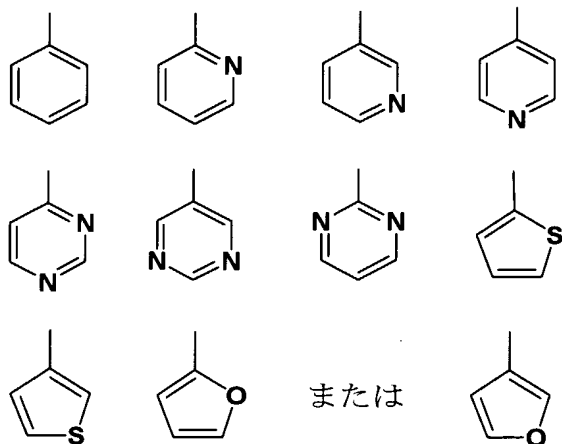
- 15 本明細書において用いる「C<sub>6</sub>～C<sub>14</sub> 芳香族炭化水素環式基」および「アリール基」とは、6～14個の炭素原子で構成された芳香族炭化水素環式基をいい、単環式基および二環式基、三環式基等の多環式基、ならびにそれらの縮合環も含まれる。当該基における具体的な例をあげると、フェニル基、インデニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ビ
- 20 フェニル基、インダセニル基、アセナフチル基、フルオレニル基、フェナレニル基、フェナントレニル基、アントラセニル基、シクロペンタシクロオクテニル基、ベンゾシクロオクテニル基等が挙げられる。

- 本明細書において用いる「5～14員芳香族複素環式基」および「ヘテロアリール基」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群より選ばれる
- 25 複素原子を1個以上含んでなる5～14員芳香族複素環式基をいい、単環式基および二環式基、三環式等の多環式基、ならびにそれらの縮合環も含まれる。当該基における具体的な例をあげると、

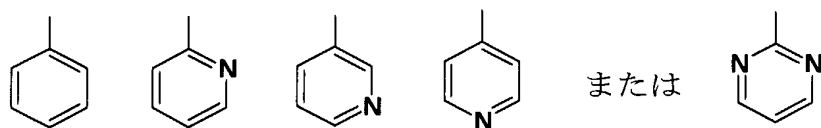
- 1) 含窒素芳香族複素環式基としてはピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンズイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、プリニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジル基、フタラジル基、ナフチリジニル基、キノキサリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、アクリジニル基、フェナントリジニル基、カルバゾリル基、カルボリニル基、ペリミジニル基、フェナントロリニル基、フェナジニル基、イミダゾピリジル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリジル基等；
- 2) 含硫黄芳香族複素環式基としてはチエニル基、ベンゾチエニル基等；
- 3) 含酸素芳香族複素環式基としてはフリル基、ピラニル基、シクロペンタピラニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、ジオキシニル基等；
- 4) 2個以上の異種複素原子を含んでなる芳香族複素環式基としてはチアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、フェノチアジニル基、イソキサゾリル基、フラザニル基、フェノキサジニル基、オキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフラニル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基等が挙げられる。
- 前記Aにおける好適な基は特に限定されないが、より好適な基をあげると、それぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、ナフチル基（1-ナフチル基、2-ナフチル基）、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基、カルバゾリル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基（シクロヘキセン-1-イル基、2-シクロヘキセン-1-イル基、3-シクロヘキセン-1-イル基）、ジオ

キシニル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基等があげられる。

更に好適な基としては、それぞれ置換基を有していてもよい式



- 5 で表される基等であり、最も好適な基としては、それぞれ置換基を有していてもよい式



で表される基等である。

本明細書において用いるAで示される基の「置換基」における好適な基とし

- 10 ては、例えば、

水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、ニトロ基等の基；

それぞれ置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基；

それぞれ置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルオキシ基、 $C_2 \sim C_6$ アルキニルオキシ基；

- 15

それぞれ置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルチオ基、 $C_2 \sim C_6$ アルキニルチオ基；

置換基を有していてもよいアミノ基；

置換されたカルボニル基；

それぞれ置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルスルホニル基、 $C_2 \sim C_6$ アルキニルスルホニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフィニル基、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルスルフィニル基、 $C_2 \sim C_6$ アルキニルスルフィニル基；

5 ホルミル基；

それぞれ置換基を有していてもよいアラルキル基、ヘテロアリールアルキル基、アラルキルオキシ基、ヘテロアリールアルキルオキシ基；

それぞれ置換基を有していてもよい $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル基；

10 それぞれ置換基を有していてもよい5～14員非芳香族複素環式基、 $C_6 \sim C_{14}$ 芳香族炭化水素環式基、5～14員芳香族複素環式基等が挙げられる。

本明細書において用いる「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基」とは、炭素数2～6個のアルケニル基を示し、好適な基として例えばビニル基、1-エチルエテニル基（1-ブテン-2-イル基）、アリル基（2-プロペニル基）、1-プロペニル基、

15 イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、1-メチル-1-プロペニル基（2-ブテン-2-イル基）、2-メチル-2-プロペニル基、1-メチル-2-プロペニル基（1-ブテン-3-イル基）、1-ブテニル基（1-ブテン-1-イル基）、2-ブテニル基（2-ブテン-1-イル基）、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、1, 3-ヘキサンジエニル基、1, 6-ヘキサンジエニル基、イソペンテニル基等があげられる。

本明細書において用いる「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基」とは、炭素数が2～6個のアルキニル基を示し、好適な基として例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-メチル-2-プロピニル基、1-エチル-2-プロピニル基、1-エチニル-2-プロピニル基、2-メチル-3-ブテニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、1, 3-ヘキサンジインイル基、1, 6-ヘキサンジインイル基等があげられる。

25

本明細書において用いる「 $C_2 \sim C_6$ アルケニルオキシ基」とは、炭素数2～6個のアルケニルオキシ基を示し、好適な基としては例えばビニロキシ（ビニルオキシ）基、1-エチルエテニルオキシ基（1-ブテン-2-イルオキシ基）、アリロキシ（アリルオキシ）基（2-プロペニルオキシ基）、1-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、2-メチル-1-プロペニルオキシ基、1-メチル-1-プロペニルオキシ基（2-ブテン-2-イルオキシ基）、2-メチル-2-プロペニルオキシ基、1-メチル-2-プロペニルオキシ基（1-ブテン-3-イルオキシ基）、1-ブテニルオキシ基（1-ブテン-1-イルオキシ基）、2-ブテニルオキシ基（2-ブテン-1-イルオキシ基）、3-ブテニルオキシ基、1-ペンテニルオキシ基、イソペンテニルオキシ基、1-ヘキセニルオキシ基、1, 3-ヘキサンジエニルオキシ基、1, 6-ヘキサンジエニルオキシ基等が挙げられる。

本明細書において用いる「 $C_2 \sim C_6$ アルキニルオキシ基」とは、炭素数2～6個のアルキニルオキシ基を示し、好適な基としては例えばエチニルオキシ基、1-プロピニルオキシ基、2-プロピニルオキシ基、1-ブチニルオキシ基、2-ブチニルオキシ基、3-ブチニルオキシ基、1-メチル-2-プロピニルオキシ基、1-エチル-2-プロピニルオキシ基、1-エチニル-2-プロピニルオキシ基、1-ペンチニルオキシ基、1-ヘキシニルオキシ基、1, 3-ヘキサンジインイルオキシ基、1, 6-ヘキサンジインイルオキシ基等があげられる。

前記Aで示される基の「置換基」において、前記「ハロゲン原子」における好適な例としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等があげられ、より好適な例としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。

前記Aで示される基の「置換基」において、前記「置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基」における好適な基としては、例えば、それぞれ置換基を有していてもよいメチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、イソブチル基、1-メチルプロピル基、*tert*-ブチル基、 $n$ -ペンチル基、イソペンチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ネオペンチ

ル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、n-ヘキシル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基等が挙げられる。

前記Aで示される基の「置換基」において、前記「置換基を有していてもよいC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニル基」における好適な基としては、例えば、それぞれ置換基を有していてもよいビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテン-1-イル基、1-ブテン-2-イル基、1-ブテン-3-イル基、2-ブテン-1-イル基、2-ブテン-2-イル基、イソペンテニル基等があげられる。

前記Aで示される基の「置換基」において、前記「置換基を有していてもよいC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキニル基」における好適な基としては、例えば、それぞれ置換基を有していてもよいエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基等が挙げられる。

また、前記Aで示される基の「置換基」において、「置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基」、「置換基を有していてもよいC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニル基」、および「置換基を有していてもよいC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキニル基」における当該「置換基」の好適な例としては、以下の置換基群 A から選ばれる1個以上の基が挙げられる。

#### <置換基群 A>

水酸基、ニトリル基、ハロゲン原子、N-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、N, N-ジC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、N-C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニルアミノ基、N, N-ジC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニルアミノ基、N-C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキニルアミノ基、N, N-ジC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキニルアミノ基、C<sub>6</sub>~C<sub>14</sub>芳香族炭化水素環式基（例えば、フェニル基等）、5~14員芳香族複素環式基（例えば、チエニル基、フリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基等）、アラールキルオキシ基、ヘテロアリーールオキシ基、TBDMsオキシ基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ア

ルキルスルホニルアミノ基、 $C_2 \sim C_6$  アルケニルスルホニルアミノ基、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルスルホニルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$  アルキルカルボニルオキシ基、 $C_2 \sim C_6$  アルケニルカルボニルオキシ基、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルカルボニルオキシ基、 $C_1 \sim C_6$  アルキルカルバモイル基、 $C_2 \sim C_6$  アルケニルカルバモイル基、

5  $C_2 \sim C_6$  アルキニルカルバモイル基等。

前記Aで示される基の「置換基」において、前記「置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$  アルコキシ基」における好適な例としては、それぞれ置換基を有していてもよいメトキシ基、エトキシ基、 $n$ -プロポキシ基、イソプロポキシ基、 $sec$ -プロポキシ基、 $n$ -ブトキシ基、イソブトキシ基、 $sec$ -ブトキシ基、  
10  $tert$ -ブトキシ基、 $n$ -ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、 $tert$ -ペンチルオキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、ネオペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、 $n$ -ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 2, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、  
15 1, 1-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基等があげられる。

前記Aで示される基の「置換基」において、前記「置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$  アルケニルオキシ基」における好適な例としては、それぞれ置換基  
20 を有していてもよいビニルオキシ基、アリルオキシ基、1-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、1-ブテン-1-イルオキシ基、1-ブテン-2-イルオキシ基、1-ブテン-3-イルオキシ基、2-ブテン-1-イルオキシ基、2-ブテン-2-イルオキシ基等があげられる。

前記Aで示される基の「置換基」において、前記「置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$  アルキニルオキシ基」における好適な例としては、それぞれ置換基  
25 を有していてもよいエチニルオキシ基、1-プロピニルオキシ基、2-プロピニルオキシ基、ブチニルオキシ基、ペンチニルオキシ基、ヘキシニルオキシ基等が挙げられる。



また、「置換基を有していてもよい $C_1\sim C_6$ アルコキシ基」、「置換基を有していてもよい $C_2\sim C_6$ アルケニルオキシ基」および「置換基を有していてもよい $C_2\sim C_6$ アルキニルオキシ基」における当該「置換基」の好適な例としては、 $C_1\sim C_6$ アルキルアミノ基、アラルキルオキシ基、および水酸基等から選

5 ばれる1個以上の基が挙げられる。

前記Aで示される基の「置換基」において、前記「置換基を有していてもよい $C_1\sim C_6$ アルキルチオ基」、「置換基を有していてもよい $C_2\sim C_6$ アルケニルチオ基」および「置換基を有していてもよい $C_2\sim C_6$ アルキニルチオ基」におけるそれぞれの好適な例をあげると、水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基およびニトロ基からなる群より選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい $C_1\sim C_6$ アルキルチオ基（例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、 $n$ -プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、 $n$ -ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、 $n$ -ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、 $n$ -ヘキシルチオ基等）、 $C_2\sim C_6$ アルケニルチオ基（例えば、  
10 ビニルチオ基、アリルチオ基、1-プロペニルチオ基、イソプロペニルチオ基、1-ブテン-1-イルチオ基、1-ブテン-2-イルチオ基、1-ブテン-3-イルチオ基、2-ブテン-1-イルチオ基、2-ブテン-2-イルチオ基等）、および、 $C_2\sim C_6$ アルキニルチオ基（例えば、エチニルチオ基、1-プロピニルチオ基、2-プロピニルチオ基、ブチニルチオ基、ペンチニルチオ基、  
15 ヘキシニルチオ基等）が挙げられる。

前記Aで示される基の「置換基」において、前記「置換基を有していてもよいアミノ基」における当該「置換基」の例としては、それぞれ置換基を有していてもよい $C_1\sim C_6$ アルキル基、 $C_2\sim C_6$ アルケニル基、 $C_2\sim C_6$ アルキニル基、 $C_1\sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_2\sim C_6$ アルケニルスルホニル基、 $C_2$   
25  $\sim C_6$ アルキニルスルホニル基、 $C_1\sim C_6$ アルキルカルボニル基、 $C_2\sim C_6$ アルケニルカルボニル基、 $C_2\sim C_6$ アルキニルカルボニル基等から選ばれる1または2個の基があげられる。当該 $C_1\sim C_6$ アルキル基、 $C_2\sim C_6$ アルケニル基、 $C_2\sim C_6$ アルキニル基、 $C_1\sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_2\sim C_6$ アルケニル

スルホニル基、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルスルホニル基、 $C_1 \sim C_6$  アルキルカルボニル基、 $C_2 \sim C_6$  アルケニルカルボニル基および  $C_2 \sim C_6$  アルキニルカルボニル基の「置換基」における好適な例としては、水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$  アルキルチオ基等が挙げられる。

5 前記「置換基を有していてもよいアミノ基」における特に好適な例を具体的にあげると、

- メチルアミノ基、エチルアミノ基、*n*-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、*n*-ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、1-メチルプロピルアミノ基、*tert*-ブチルアミノ基、*n*-ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、
- 10 1, 2-ジメチルプロピルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、1-メチルブチルアミノ基、2-メチルブチルアミノ基、*n*-ヘキシルアミノ基、1-エチル-2-メチルプロピルアミノ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルアミノ基、1, 2-ジメチルブチルアミノ基、1, 1-ジメチルブチルアミノ基、2, 2-ジメチルブチルアミノ基、1, 3-ジメチルブチルアミノ基、2-エチル
- 15 ブチルアミノ基、2-メチルペンチルアミノ基、3-メチルペンチルアミノ基、*N*, *N*-ジメチルアミノ基、*N*, *N*-ジエチルアミノ基、*N*, *N*-ジ(*n*-プロピル)アミノ基、*N*, *N*-ジ(イソプロピル)アミノ基、*N*, *N*-ジ(*n*-ブチル)アミノ基、*N*, *N*-ジ(イソブチル)アミノ基、*N*, *N*-ジ(*tert*-ブチル)アミノ基、*N*, *N*-ジ(*n*-ペンチル)アミノ基、*N*, *N*-ジ
- 20 (イソペンチル)アミノ基、*N*, *N*-ジ(ネオペンチル)アミノ基、*N*, *N*-ジ(*n*-ヘキシル)アミノ基、*N*, *N*-ジ(1-メチルプロピル)アミノ基、*N*, *N*-ジ(1, 2-ジメチルプロピル)アミノ基、*N*-メチル-*N*-エチルアミノ基、*N*-エチル-*N*-(*n*-プロピル)アミノ基、*N*-メチル-*N*-(イソプロピル)アミノ基、
- 25 ビニルアミノ基、アリルアミノ基、(1-プロペニル)アミノ基、イソプロペニルアミノ基、(1-ブテン-1-イル)アミノ基、(1-ブテン-2-イル)アミノ基、(1-ブテン-3-イル)アミノ基、(2-ブテン-1-イル)アミノ基、(2-ブテン-2-イル)アミノ基、*N*, *N*-ジビニルアミノ

- 基、N，N－ジアリルアミノ基、N，N－ジ（1－プロペニル）アミノ基、N，N－ジイソプロペニルアミノ基、N－ビニル－N－アリルアミノ基、エチルアミノ基、1－プロピニルアミノ基、2－プロピニルアミノ基、ブチニルアミノ基、ペンチニルアミノ基、ヘキシニルアミノ基、N，N－ジエチルアミノ基、N，N－（1－プロピニル）アミノ基、N，N－（2－プロピニル）アミノ基、N，N－ジブチニルアミノ基、N，N－ジペンチニルアミノ基、N，N－ジヘキシニルアミノ基、ヒドロキシメチルアミノ基、1－ヒドロキシエチルアミノ基、2－ヒドロキシエチルアミノ基、3－ヒドロキシ－n－プロピルアミノ基、
- 10 メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、n－プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、n－ブチルスルホニルアミノ基、tert－ブチルスルホニルアミノ基、ビニルスルホニルアミノ基、アリルスルホニルアミノ基、イソプロペニルスルホニルアミノ基、イソペンテニルスルホニルアミノ基、
- 15 エチルスルホニルアミノ基、メチルカルボニルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、n－プロピルカルボニルアミノ基、イソプロピルカルボニルアミノ基、n－ブチルカルボニルアミノ基、tert－ブチルカルボニルアミノ基、ビニルカルボニルアミノ基、アリルカルボニルアミノ基、イソプロペニルカルボニルアミノ基、イソペンテニルカルボニルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基等が挙げられる。
- 20

- 前記Aで示される基の「置換基」において、前記「置換されたカルボニル基」における好適な例をあげると、式－CO－W〔式中のWの例としては、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル基、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル基、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ基、アミノ基、N－C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、N，N－ジ（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル）アミノ基、N－C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニルアミノ基、N，N－ジ（C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル）アミノ基、N－C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニルアミノ基、N，N－ジ（C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル）アミノ基、N－C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル－N－C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>
- 25

アルケニルアミノ基、 $N-C_1\sim C_6$ アルキル- $N-C_2\sim C_6$ アルキニルアミノ基、 $N-C_2\sim C_6$ アルケニル- $N-C_2\sim C_6$ アルキニルアミノ基等が挙げられる。〕で表される基が挙げられる。

- 前記Aで示される基の「置換基」において、前記「置換基を有していてもよい $C_1\sim C_6$ アルキルスルホニル基」、「置換基を有していてもよい $C_2\sim C_6$ アルケニルスルホニル基」、「置換基を有していてもよい $C_2\sim C_6$ アルキニルスルホニル基」、「置換基を有していてもよい $C_1\sim C_6$ アルキルスルフィニル基」、「置換基を有していてもよい $C_2\sim C_6$ アルケニルスルフィニル基」および「置換基を有していてもよい $C_2\sim C_6$ アルキニルスルフィニル基」におけるそれぞれの好適な例をあげると、それぞれ置換基を有していてもよい、
- メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、 $n$ -プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、 $n$ -ブチルスルホニル基、 $tert$ -ブチルスルホニル基、
- ビニルスルホニル基、アリルスルホニル基、イソプロペニルスルホニル基、イソペンテニルスルホニル基、
- エチニルスルホニル基、
- メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、 $n$ -プロピルスルフィニル基、イソプロピルスルフィニル基、 $n$ -ブチルスルフィニル基、 $tert$ -ブチルスルフィニル基、
- ビニルスルフィニル基、アリルスルフィニル基、イソプロペニルスルフィニル基、イソペンテニルスルフィニル基、
- エチニルスルフィニル基等
- が挙げられる。

- ここで、 $C_1\sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_2\sim C_6$ アルケニルスルホニル基、 $C_2\sim C_6$ アルキニルスルホニル基、 $C_1\sim C_6$ アルキルスルフィニル基、 $C_2\sim C_6$ アルケニルスルフィニル基および $C_2\sim C_6$ アルキニルスルフィニル基は、置換基として、前述の置換基群 A から選ばれる1個以上の基を有していてもよい。

前記 A で示される基の「置換基」において、前記「置換基を有していてもよいアラルキル基」および「置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基」における好適な例をあげると、それぞれ置換基を有していてもよいベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基、ピリジルメチル

5 基、ピリジルエチル基、チエニルメチル基、チエニルエチル基等が挙げられる。

前記 A で示される基の「置換基」において、前記「置換基を有していてもよいアラルキルオキシ基」における好適な例としては、それぞれ置換基を有していてもよいベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、フェニルプロピルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、ナフチルエチルオキシ基、ナフチルプロピルオキシ基等が挙げられる。

10

前記 A で示される基の「置換基」において、前記「置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルオキシ基」における好適な例としては、それぞれ置換基を有していてもよいピリジルメチルオキシ基、ピラジニルメチルオキシ基、ピリミジニルメチルオキシ基、ピロリルメチルオキシ基、イミダゾリルメチルオキシ基、ピラゾリルメチルオキシ基、キノリルメチルオキシ基、イソキノリルメチルオキシ基、フルフリルオキシ基、チエニルメチルオキシ基、チアゾリルメチルオキシ基等がそれぞれ挙げられる。

15

ここで、アラルキル基、ヘテロアリールアルキル基、アラルキルオキシ基およびヘテロアリールアルキルオキシ基は、置換基として、前述の置換基群 A から選ばれる 1 個以上の基を有していてもよい。

20

前記 A で示される基の「置換基」において、前記「置換基を有していてもよい  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル基」および「置換基を有していてもよい  $C_3 \sim C_8$  シクロアルケニル基」におけるそれぞれの好適な例をあげると、それぞれ置換基を有していてもよい、

25

シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプタニル基等、および

シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基等

が挙げられる。これらの基は、置換基群 B から選ばれる 1 個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい。

<置換基群 B>

水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、 $C_1 \sim C_6$  アルキル基（例えばメチル基、

- 5 エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、イソブチル基、  
tert-ブチル基、 $n$ -ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、 $n$ -  
ヘキシル基等)、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ基（例えばメトキシ基、エトキシ基、  
 $n$ -プロポキシ基、イソプロポキシ基、sec-プロポキシ基、 $n$ -ブトキシ  
10 基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、 $n$ -ペン  
トキシ基、イソペントキシ基、sec-ペントキシ基、tert-ペントキシ  
基、 $n$ -ヘキソキシ基等)、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ $C_1 \sim C_6$  アルキル基（例えば  
メトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシメチル基、エトキシエチル基  
等)、アラルキル基（例えばベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基、  
ナフチルエチル基等）等。

- 15 前記 A で示される基の「置換基」において、前記「置換基を有していてもよ  
い 5 ～ 14 員非芳香族複素環式基」、「置換基を有していてもよい  $C_6 \sim C_{14}$   
芳香族炭化水素環式基」および「置換基を有していてもよい 5 ～ 14 員芳香族複素  
環式基」における「5 ～ 14 員非芳香族複素環式基」、「 $C_6 \sim C_{14}$  芳香族炭  
20 化水素環式基」および「5 ～ 14 員芳香族複素環式基」の好適な例は特に限定  
されないが、

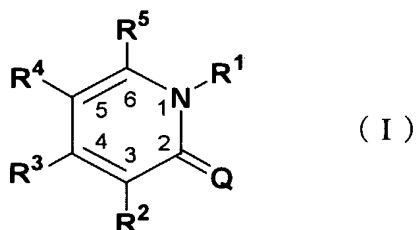
より好適な「5 ～ 14 員非芳香族複素環式基」としては、それぞれ置換基を有  
していてもよいピロリジニル基、ピロリニル基、ピペリジル基、ピペラジニル  
基、イミダゾリニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリジニル基、モルホリニ  
ル基、フタルイミドイル基、スクシンイミドイル基等が、

- 25 より好適な「 $C_6 \sim C_{14}$  芳香族炭化水素環式基」としては、それぞれ置換基を  
有していてもよいフェニル基、インデニル基、ナフチル基、アズレニル基、ヘ  
プタレニル基、ビフェニル基等が、

より好適な「5～14員芳香族複素環式基」としては、それぞれ置換基を有していてもよいピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、イミダゾピリジル基、カルバゾリル基、ジオキシニル基等が、それぞれ挙げられる。また「置換基を有していてもよい」における当該「置換基」の好適な例としては、前述の置換基群 B から選ばれる1個以上の基が挙げられる。また、置換基を有していてもよいアミノ基、環状アミノ基、アルコキシアミノ基も前記置換基として好適である。

一般式 (I) 中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  のうち3つの基は常に同一または相異なって  $-X-A$  で表される基を示し、残る2つの基は常に水素原子、ハロゲン原子または  $C_1 \sim C_6$  アルキル基を示す。

本発明において、1, 2-ジヒドロピリジン化合物、すなわち、一般式

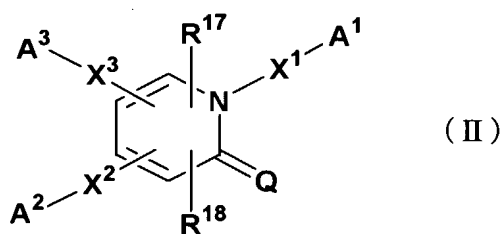


〔式中、 $Q$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  はそれぞれ前記の定義と同意義を有する。〕

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物における好適な態様は特に限定されないが、例えば、

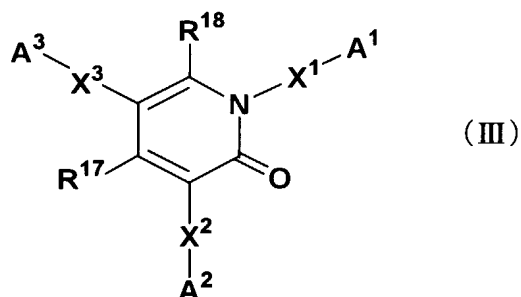
$R^1$  が式  $-X-A$  [ $X$  および  $A$  は前記定義と同義] で表される基で、

残る  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  のうちの2つが式  $-X-A$  [ $X$  および  $A$  は前記定義と同義] で表される基で、且つ、他の2つが水素原子、ハロゲン原子または  $C_1 \sim C_6$  アルキル基である化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物、即ち、式 (II)



〔式中、Qは前記一般式（I）におけるQと同じ意味であり、；X¹、X²およびX³はそれぞれ独立に前記一般式（I）におけるXと同じ意味であり；A¹、A²およびA³はそれぞれ独立に前記一般式（I）におけるAと同じ意味であり；R¹⁷およびR¹⁸は同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子またはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基を示す。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である。

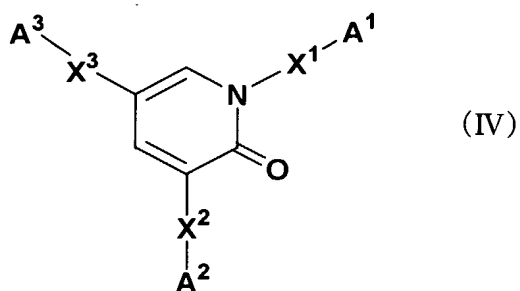
本発明における1, 2-ジヒドロピリジン化合物のより好適な態様をあげると、前記式（II）においてQが酸素原子であり、R¹⁷およびR¹⁸がピリドン環の4位および6位である化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物、即ち、式（III）



〔式中、X¹、X²、X³、A¹、A²、A³、R¹⁷およびR¹⁸はそれぞれ前記の定義と同意義を有する。〕で表されるピリドン化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である。

本発明における1, 2-ジヒドロピリジン化合物の更に好ましい態様をあげると、前記式（III）においてR¹⁷およびR¹⁸が水素原子である化合物、即ち、式（IV）

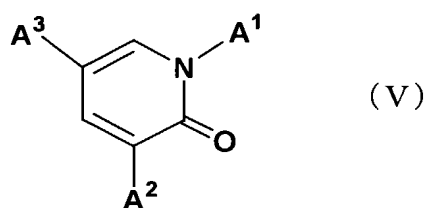




〔式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup> および A<sup>3</sup> はそれぞれ前記の定義と同意義を有する。〕

で表される 1, 3, 5-置換ピリドン化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である。

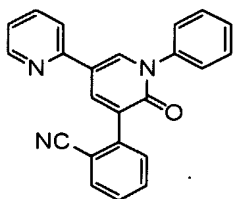
本発明における 1, 2-ジヒドロピリジン化合物の最も好ましい態様をあげると、前記式 (IV) において、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup> および X<sup>3</sup> が単結合である化合物、即ち、式 (V)



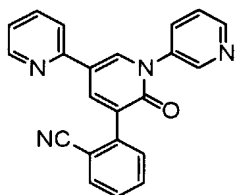
10 〔式中、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup> および A<sup>3</sup> はそれぞれ前記の定義と同意義を有する。〕で表される 1, 3, 5-置換ピリドン化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である。A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup> および A<sup>3</sup> における好適な基は、前記 A における好適な基の例示のとおりである。

本発明において、一般式 (I) で表される化合物の好適な例としては、以下

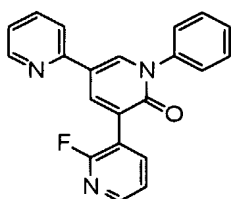
3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン



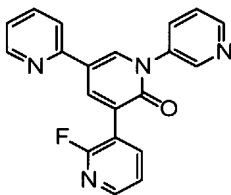
3 - (2-シアノフェニル) - 5 - (2-ピリジル) - 1 - (3-ピリジル)  
- 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン



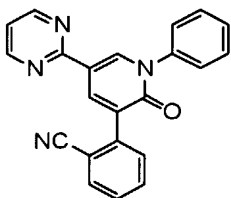
3 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5 - (2-ピリジル) - 1 - フェ  
5 ニル - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン



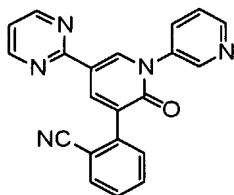
3 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5 - (2-ピリジル) - 1 - (3  
-ピリジル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン



10 3 - (2-シアノフェニル) - 1 - フェニル - 5 - (2-ピリミジニル) - 1,  
2-ジヒドロピリジン-2-オン



3 - (2-シアノフェニル) - 1 - (3-ピリジル) - 5 - (2-ピリミジニ  
ル) - 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン



3 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリミジン - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン



5 3 - (2 - シアノピリジン - 3 - イル) - 1 - フェニル - 5 - (2 - ピリミジン - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン



本発明において、一般式 (I) で表される化合物のより好ましい例は、3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (国際公開第 01 / 96308 号パンフレットの  
10 実施例 7 参照) である。3 - (2 - シアノフェニル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 -オンは水和物が好ましい。

本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことが  
15 あるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回転異性体、立体異性体、互変異性体などの異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明において、一般式 (I) で表される 1, 2 - ジヒドロピリジン化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学

活性体およびラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が単一であってもまたは結晶形混合物であってもよい。

- 5 本発明において、前記一般式（I）で表される化合物またはその塩は、無水物であってもよいし、溶媒和物が存在する場合には、それらの溶媒和物であってもよく、いずれも本発明における1, 2-ジヒドロピリジン化合物に含まれる。溶媒和物としては、水和物、非水和物のいずれであってもよいが、なかでも水和物が好ましい。非水和物としては、例えば、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール）、およびジメチルホルムアミドなどが使用され得る。

- 15 本発明において、1, 2-ジヒドロピリジン化合物は、生体内で酸化、還元、加水分解、抱合などの代謝を受ける前記一般式（I）で表される化合物および生体内で代謝を受けて生じる代謝物も包含する。また、本発明において、1, 2-ジヒドロピリジン化合物は、生体内で酸化、還元、加水分解、抱合などの代謝を受けて前記一般式（I）で表される化合物（その塩、溶媒和物も含む）を生成する化合物（プロドラッグ）をも包含する。

- 20 本明細書における「塩」とは、前記一般式（I）で表される化合物と塩を形成し、且つ薬理学的に許容されるものであれば特に限定されないが、好ましくはハロゲン化水素酸塩（例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩など）、無機酸塩（例えば硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩など）有機カルボン酸塩（例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩など）、有機スルホン酸塩（例えばメタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩など）、
- 25 アミノ酸塩（例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩など）、四級アミン塩、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属

塩（マグネシウム塩、カルシウム塩など）などがあげられる。本発明において、当該「薬理学的に許容できる塩」として、より好ましくは塩酸塩である。

本発明において、前記一般式（I）で表される1, 2-ジヒドロピリジン化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物は公知の方法で製造することができる。前記一般式（I）で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物は、その代表的な例として、国際公開第01/96308号パンフレットに開示されている方法またはその方法に準拠した方法により容易に製造することができる。例えば、本発明において、前記一般式（I）で表される化合物である

- 10 3-（2-シアノフェニル）-5-（2-ピリジル）-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、  
 3-（2-シアノフェニル）-5-（2-ピリジル）-1-（3-ピリジル）-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、  
 3-（2-フルオロピリジン-3-イル）-5-（2-ピリジル）-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、  
 15 3-（2-フルオロピリジン-3-イル）-5-（2-ピリジル）-1-（3-ピリジル）-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、  
 3-（2-シアノフェニル）-1-フェニル-5-（2-ピリミジニル）-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、  
 20 3-（2-シアノフェニル）-1-（3-ピリジル）-5-（2-ピリミジニル）-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、  
 3-（2-フルオロピリジン-3-イル）-1-フェニル-5-（2-ピリミジニル）-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、および  
 3-（2-シアノピリジン-3-イル）-1-フェニル-5-（2-ピリミジニル）-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン  
 25

は、公知の方法で製造することができ、その代表的な例として、国際公開第01/96308号パンフレットに開示されている方法またはその方法に準拠した方法により容易に製造することができる。3-（2-シアノフェニル）-5

— (2-ピリジル) — 1-フェニル — 1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン) は、国際公開第 01/96308 号パンフレットの実施例 7 に開示されている方法またはその方法に準拠した方法により容易に製造することができる。

## 5 2. 医薬組成物

本発明の医薬組成物は、一般式 (I) で表される 1, 2-ジヒドロピリジン化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する。

当該 1, 2-ジヒドロピリジン化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物は、「1. 1, 2-ジヒドロピリジン化合物」で示した通りである。

- 10 本発明の医薬組成物に含有される一般式 (I) で表される 1, 2-ジヒドロピリジン化合物は、好ましくは、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-
- 15 — (2-ピリジル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-5-(2-ピリミジニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-1-(3-ピリジル)-5-
- 20 (2-ピリミジニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1-フェニル-5-(2-ピリミジニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、および 3-(2-シアノピリジン-3-イル)-1-フェニル-5-(2-ピリミジニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オンから選ばれる少なくとも一つの化合物、もしくはその塩またはそれ
- 25 らの溶媒和物、より好ましくは、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物であり、さらに好ましくは、3-(2-シアノフェ

ニル) - 5 - (2-ピリジル) - 1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オンの水和物である。

前記一般式 (I) で表される 1, 2-ジヒドロピリジン化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物は、優れた AMPA 受容体拮抗作用を示し、かつ、

- 5 医薬組成物としても有用性が高い (国際公開第 01/96308 号パンフレット)。そのため、本発明の医薬組成物は、医薬組成物として有用であり、特に不随意運動 (振戦を除く) の治療に用いる医薬組成物として有用である。

本発明において、前記一般式 (I) で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物は、慣用される方法により製剤化することが可能である。剤

- 10 形としては、例えば、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射用製剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤などが挙げられる。製剤化には、通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤など、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整
- 15 剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化可能である。

これらの成分としては例えば (1) 大豆油、牛脂、合成グリセライドなどの動植物油； (2) 流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィンなどの炭化水素； (3) ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピルなどの

20 エステル油； (4) セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコールなどの高級アルコール； (5) シリコン樹脂； (6) シリコン油； (7) ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマーなど

25 の界面活性剤； (8) ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子； (9) エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール； (10) グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレ

ングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；（１１）グルコース、ショ糖などの糖；（１２）無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体；（１３）精製水などが挙げられる。

１）賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素など；

２）結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミン、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチンなど；

３）崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウムなど；

４）滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油など；

５）着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものであれば、いかなるものでもよく；

６）矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末など；

７）抗酸化剤としては、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロールなど、医薬品に添加することが許可されているものがそれぞれ用いられる。

経口製剤は、１，２-ジヒドロピリジン化合物、すなわち前記一般式（Ｉ）で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤、トローチ剤などとすることができる。



錠剤・顆粒剤の場合には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。

シロップ剤、吸入剤、注射用製剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、ローション剤などの液剤の場合は、pH調整剤、溶解剤など等張化剤などと、必要に応じて

- 5 溶解補助剤、安定化剤、緩衝剤、懸濁化剤、抗酸化剤などを加えて、常法により製剤化することができる。該液剤の場合、凍結乾燥物とすることも可能で、また、注射用製剤は静脈（点滴静注を含む）、皮下、筋肉内に投与することができる。懸濁化剤における好適な例としては、メチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カル
- 10 ボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなど；溶解補助剤における好適な例としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなど；安定化剤における好適な例としては、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテルなど；保存剤における好適な例としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、
- 15 フェノール、クレゾール、クロロクレゾールなどが挙げられる。

また、坐剤、軟膏剤、眼軟膏剤、パップ剤などの外用剤の場合は、特に製法が限定されず、常法により製造することができる。使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品などに通常使用される各種原料を用いることが可

20 能である。基材原料として、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などが挙げられ、必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができる。さらに、必要に応じて分化誘導作用

25 を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤などの成分を配合することもできる。

本発明の医薬組成物の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、薬剤に対する感受性差、疾患の具体的な種類などに応じて異なる。

るが、通常、成人（体重 60 kg）の場合は 1 日あたり経口投与で約 30  $\mu$ g  
～ 10 g、好ましくは 100  $\mu$ g ～ 5 g、さらに好ましくは 100  $\mu$ g ～ 10  
0 mg、とりわけ好ましくは 1 mg ～ 100 mg を、注射投与で約 30  $\mu$ g ～  
5 0 mg、好ましくは 100  $\mu$ g ～ 500 mg、さらに好ましくは 100  $\mu$ g ～ 3  
10 0 mg、とりわけ好ましくは 1 mg ～ 30 mg をそれぞれ 1 回または数回に分  
けて投与する。投与経路の効率が異なることを考慮すれば、必要とされる投与  
量は広範に変動し得ることが予測され、例えば、経口投与は、静脈注射等の非  
経口投与の場合よりも高い投与量を必要とすると考えられる。小児に投与され  
る場合は、用量は成人に投与される量よりも少ない可能性がある。実際に用い  
られる投与法は、大幅に変動することもあり、本明細書に記載の好ましい投与  
法から逸脱してもよい。こうした投与量レベルの変動は、当業界でよく理解さ  
れているような、標準的かつ経験的な最適化手順を用いて適宜調整することが  
できる。

本発明において、前記一般式（I）で表される 1, 2-ジヒドロピリジン化  
15 合物は、医薬組成物として優れた不随意運動抑制作用を発揮することができる。  
従って、本発明において、前記一般式（I）で表される化合物もしくはその塩  
またはそれらの溶媒和物は、振戦を除く他の不随意運動の治療剤として有用で  
ある。

ここで、不随意運動の症状のうち「振戦」は、パーキンソン病治療薬、 $\beta$ 遮  
20 断薬などによく反応し（G.Deuschel、P. Krack、Tremors: Differential  
diagnosis, neurophysiology, and pharmacology. In: Jankovic J and  
Tolosa E eds. Parkinson's Disease and Movement Disorders.  
Baltimore: Lippincot Williams & Wilkins, 1998, pp419-452）、ドーパミ  
ン作動神経の活動低下を伴うことが示唆されている。本発明において、前記一  
25 般式（I）で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物は、ドー  
パミン作動神経の異常な活動亢進に基づく不随意運動の治療剤に有用である。  
すなわち、不随意運動の症状のうち、「振戦」は、本発明における不随意運動  
には含まれない。

ここでいう「ドーパミン作動神経の異常な活動亢進に基づく不随意運動」とは、ドーパミン受容体拮抗薬またはモノアミン枯渇薬で改善を示す不随意運動、またはドーパミン受容体作動薬もしくはドーパミン代謝阻害剤で生じる不随意運動を意味する。

5 従って、本発明において、前記一般式（I）で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物は前記ドーパミン作動神経の異常な活動亢進に基づく不随意運動として、舞踏病、ジストニア、チック、バリスム、アテトーシス、ミオクローヌスの各症状の治療剤として有用であり、さらに各症状を併発している場合の治療剤としても有用である。

10 また、本発明の好ましい態様として、本発明の医薬組成物は、ドーパミン作動神経の活動抑制作用によるパーキンソン症状を引き起こすことなく、不随意運動を抑制することができる。

また、本発明のより好ましい態様として、本発明の医薬組成物は、ドーパミン作動神経の活動抑制作用によるパーキンソン症状の改善をもたらしつつ、不  
15 随意運動を抑制することができる。

また、本発明において、前記一般式（I）で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物は、神経変性疾患、代謝疾患または免疫疾患に伴う不随意運動（振戦を除く）、薬物誘発不随意運動（振戦を除く）、またはこれらを併発している場合などの治療に有用である。

20 ここで、神経変性疾患などに「伴う」不随意運動とは、神経変性疾患などが発症している間におこる不随意運動（振戦を除く）、または神経変性疾患などの症状の1つとしておこる不随意運動（振戦を除く）を意味する。

前記神経変性疾患は、例えばトゥーレット症候群、脊髄小脳変性症、脳血管障害、頭部外傷などが挙げられる。

25 前記代謝疾患は、例えば有棘赤血球増加症、ウィルソン病、グルタル酸血症、リー病などが挙げられる。

前記免疫疾患は、例えば全身性エリテマトーデス、シドナム舞踏病、妊娠舞踏病などが挙げられる。

前記薬物誘発不随意運動とは、薬物の投与に伴う不随意運動（振戦を除く）を意味し、例えば薬物の投与期間中もしくは投与期間後に誘発される不随意運動（振戦を除く）、または投与した薬物の作用の1つとして誘発される不随意運動（振戦を除く）を含む。薬物誘発不随意運動（振戦を除く）は、例えば向

5 精神薬（例えばハロペリドールなど）、およびドーパミン受容体作動薬（例えば

10 L-ドーパ、プラミペキソール、プロモクリプチン、リスリド、ペルゴリド、カベルゴリン、ロピニロール、タリペキソールなど）のいずれかもしくは両方の投与に伴い誘発される不随意運動（振戦を除く）、またはドーパミン代謝阻

害剤（例えば MAO 阻害薬、COMT 阻害薬）の投与に伴い誘発される不随意

15 運動（振戦を除く）などが挙げられる。また、薬物誘発不随意運動（振戦を除く）は、例えば前記ドーパミン受容体作動薬と末梢ドパデカルボキシラーゼ阻

害剤（末梢レボドパ脱炭酸酵素阻害剤）（例えばカルビドパ、ベンセラジドなど）との併用療法に伴い誘発される不随意運動（振戦を除く）などが挙げられる。また、前記薬物誘発不随意運動（振戦を除く）には、前記薬物のプロドラ

20 ッグの投与に伴い誘発される不随意運動（振戦を除く）も包含され、例えば、L-ドーパまたはそのプロドラッグと末梢ドパデカルボキシラーゼ阻害剤との併用に伴う不随意運動（振戦を除く）が挙げられる。本発明において、前記一般式（I）で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物はこれら不随意運動（振戦を除く）の治療にも有用である。

20 本明細書において「併用」は、別々の化合物を同時または別々に投与する形態、および混合物として同時または別々に投与する形態の両方を含む。「同時」とは、一つの投与スケジュールにおいて同一のタイミングで投与されることを意味し、投与の時分が完全に同一である必要はない。「別々」とは、一つの投与スケジュールにおいて異なるタイミングで投与されることを意味する。

25 ここで前記薬物のプロドラッグとしては、前記薬物のアミノ基、水酸基、カルボキシル基などがアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化、炭酸化、エステル化、アミド化またはウレタン化された化合物などの種々のプロドラッグを例示することができる。ただし、例示した群は包括的なものではなく、典型

的なものに過ぎず、当業者は他の既知の各種プロドラッグを公知の方法によって前記薬物から調製することができる。例えば、ドーパミン受容体作動薬のプロドラッグの一例としては、L-ドーパのC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルエステル体が挙げられ、好ましくはL-ドーパのメチルエステル体またはエチルエステル体である。

本明細書において「治療」とは、一般的に、所望の薬理学的効果および／または生理学的効果を得ることを意味する。効果は、疾病および／または症状を完全にまたは部分的に防止する点では予防的であり、疾病および／または疾病に起因する悪影響の部分的または完全な治癒という点では治療的である。本明細書において「治療」とは、哺乳動物、特にヒトの疾病の任意の治療を含み、例えば以下の(a)～(c)の事項を含む：

(a) 疾病または症状の素因を持ちうるが、まだ持っているとは診断されていない患者において、疾病または症状が起こることを予防すること；

(b) 疾病症状を阻害する、即ち、その進行を阻止または遅延すること；

(c) 疾病症状を緩和すること、即ち、疾病または症状の後退、または症状の進行の逆転を引き起こすこと。

さらに、本発明には、振戦を除く他の不随意運動の治療剤を製造するための1, 2-ジヒドロピリジン化合物の使用も含まれる。本発明の使用において、1, 2-ジヒドロピリジン化合物は、一般式(I)で表される化合物、好ましくは3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-1-フェニル-5-(2-ピリミジニル)-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、3-(2-シアノフェニル)-1-(3-ピリジル)-5-(2-ピリミジニル)-1, 2-

- ージヒドロピリジン－２－オン、３－（２－フルオロピリジン－３－イル）－  
１－フェニル－５－（２－ピリミジニル）－１，２－ジヒドロピリジン－２－  
オン、および３－（２－シアノピリジン－３－イル）－１－フェニル－５－  
（２－ピリミジニル）－１，２－ジヒドロピリジン－２－オンから選ばれる少  
5 なくとも一つの化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物、より好まし  
くは、３－（２－シアノフェニル）－５－（２－ピリジル）－１－フェニル－  
１，２－ジヒドロピリジン－２－オンもしくはその塩、またはそれらの溶媒和  
物である。３－（２－シアノフェニル）－５－（２－ピリジル）－１－フェニ  
ル－１，２－ジヒドロピリジン－２－オンは水和物であることが好ましい。
- 10 また、本発明は、１，２－ジヒドロピリジン化合物を患者に投与する振戦を  
除く他の不随意運動の治療方法をも含むものである。本発明の方法において、  
１，２－ジヒドロピリジン化合物は、一般式（Ｉ）で表される化合物、好まし  
くは３－（２－シアノフェニル）－５－（２－ピリジル）－１－フェニル－１，  
２－ジヒドロピリジン－２－オン、３－（２－シアノフェニル）－５－（２－  
15 ピリジル）－１－（３－ピリジル）－１，２－ジヒドロピリジン－２－オン、  
３－（２－フルオロピリジン－３－イル）－５－（２－ピリジル）－１－フェ  
ニル－１，２－ジヒドロピリジン－２－オン、３－（２－フルオロピリジン－  
３－イル）－５－（２－ピリジル）－１－（３－ピリジル）－１，２－ジヒド  
ロピリジン－２－オン、３－（２－シアノフェニル）－１－フェニル－５－  
20 （２－ピリミジニル）－１，２－ジヒドロピリジン－２－オン、３－（２－シ  
アノフェニル）－１－（３－ピリジル）－５－（２－ピリミジニル）－１，２  
－ジヒドロピリジン－２－オン、３－（２－フルオロピリジン－３－イル）－  
１－フェニル－５－（２－ピリミジニル）－１，２－ジヒドロピリジン－２－  
オン、および３－（２－シアノピリジン－３－イル）－１－フェニル－５－  
25 （２－ピリミジニル）－１，２－ジヒドロピリジン－２－オンから選ばれる少  
なくとも一つの化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物、より好まし  
くは、３－（２－シアノフェニル）－５－（２－ピリジル）－１－フェニル－  
１，２－ジヒドロピリジン－２－オンもしくはその塩、またはそれらの溶媒和

物である。3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オンは水和物であることが好ましい。本発明の不随意運動（振戦を除く）の治療方法において、1,2-ジヒドロピリジン化合物、すなわち、一般式（I）で表される化合物の投与経路および投与方法は特に限定されないが、上記医薬組成物の記載を参照することができる。

以下、さらに実施例、製造例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの例に限定されるものではなく、当業者への完全な開示を提供するために示すものである。また、記載されたこれら実験が全てまたは唯一行われた実験であることを意味または暗示するものでもない。ここで使用された数値（例えば、量、濃度など）に関して正確さを保証するための努力がなされたが、ある程度の実験誤差および偏差が考慮され、本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

## 15 実施例          L-ドーパ誘発不随意運動モデルを用いた評価

### （1）サルL-ドーパ誘発不随意運動モデルの作製

雄性カニクイサルに MPTP（1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン）を0.2～1 mg/kgの用量で頻回、静脈内あるいは皮下に注射して、パーキンソン症状を発症させた。そのサルにL-3,4-ジヒドロキシフェニルアラニンメチルエステル（L-ドーパメチルエステル）と脱炭酸酵素阻害剤であるベンセラジドを、サル個体ごとにパーキンソン症状の改善が見られる用量を不随意運動が発現するまで連続投与し、ドーパミン作動神経の異常な活動亢進に基づく不随意運動を惹起させた。

### （2）評価方法

25 被験物質、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オンの効果を確認するために、L-ドーパメチルエステルの投与量を調節し、不随意運動の重症度を一定の状態にコントロールした。

被験物質は薬物（Ｌードーパメチルエステルおよびベンセラジド）投与前の行動を記録した後に投与し、その 20 分後にＬードーパメチルエステルおよびベンセラジドを投与した。

また、パーキンソン症状の重症度は、表 1 に示す項目をブラインド下に評価し、点数を総和として示した。

表 1 パーキンソン症状の指標

動きの範囲	なし	頭部	頭部及び上肢	四肢、体幹	歩行、立位
点数	4	3	2	1	0
動きの頻度	なし	たまに	時々	断続	持続
定義	0回	数回/5min	明らかに動きを示す頻度が高い場合	動いている時間の方が多い場合	明確な静止がなく動きつづける
点数	4	3	2	1	0
動きの速さ	無動	非常に遅い	遅い	少し遅い	正常
定義	動かない	各体部分の動き自体が非常に遅い	動きが明らかに遅い	正常に比較すれば動きが遅い	正常な動きの速さ
点数	4	3	2	1	0
すくみ	強度	軽度	なし		
定義	動けない	動きの途中でポーズが入る	見られない		
点数	2	1	0		
姿勢	屈曲	軽度屈曲	正立		
定義	背中が大きく湾曲し、顔がしたを向く	face upだが背中が曲がっている	背中を伸ばした状態が見られる		
点数	2	1	0		
振戦	強度	軽度	なし		
定義	体幹に及ぶもの	手足のみに見られる	見られない		
点数	2	1	0		

10 また、Ｌードーパメチルエステルおよびベンセラジドの投与の副作用によって誘発される不随意運動を、表 2 に示す指標でブラインド下に評価し、その重症度は各身体の部分における不随意運動重症度の点数とその頻度の点数を積算し、その総和を不随意運動スコアとして示した。



表 2 不随意運動の指標

表2-1 不随意運動頻度

頻度	0%	数回/5分	不随意運動<正常	不随意運動>正常	明確な不随意運動停止なし
点数	0	1	2	3	4

表2-2 不随意運動重症度定義

頭部	痕跡	明瞭			
定義	口の動きのみ	舌の突出あり			
点数	1	2			
体幹	痕跡	明瞭			
定義	視線に一致しない体幹の運動	明確な体幹の異常運動			
点数	1	2			
前肢	軽度	軽度-中等度	中等度	中等度-重度	重度
定義	手先のみ	手先-肘主体	肩関節にまたがる大きな動き	動きにより他の運動に影響を与える	ジスキネジアしか見えない
点数	1	2	3	4	5
後肢	軽度	軽度-中等度	中等度	中等度-重度	重度
定義	足先のみ	ひざ関節主体	股関節を運動の中心とする投げ出すような動き	ジスキネジアによりバランスをくずす場合	転倒してしまう
点数	1	2	3	4	5

症状評価は、薬物投与前と、薬物投与後、30分毎に経時的に5時間行った。

- 5 前記被験物質の効果は、薬物の投与群と非投与群との不随意運動およびパーキンソン症状の重症度をそれぞれスコアリングし、薬物の有無による差を経時型分散分析後、時点毎にt検定を行い判定した。同じ実験における実験結果のうち、不随意運動に対する効果については図1に、パーキンソン症状に対する効果については図2に示した。

### 10 (3) 結果

この薬理試験の結果、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オンはこれまでの不随意運動治療において問題とされてきた、ドーパミン神経系の活動抑制によるパーキンソン症状を引き起こすことなく、詳しくは明確なパーキンソン症状改善をもたらしつつ(図2)、不随意運動抑制作用を有する(図1)という従来の化合物にはない効果を示した。

- 15

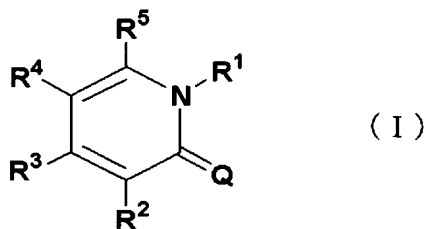
産業上の利用の可能性

本発明により、すぐれた不随意運動（振戦を除く）の治療剤が提供される。  
より具体的には、1, 2-ジヒドロピリジン化合物、すなわち一般式 (I) で表される化合物、好ましくは 3- (2-シアノフェニル) -5- (2-ピリジル) -1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、もしくはその塩、  
5 またはそれらの溶媒和物を含有する、すぐれた不随意運動（振戦を除く）の治療剤が提供され、振戦を除く他の不随意運動の治療に用いることが可能となった。

本発明により、振戦を除く他の不随意運動の治療において問題とされてきた、  
ドーパミン神経系の活動抑制によるパーキンソン症状を引き起こすことなく、  
10 好ましくは明確なパーキンソン症状改善をもたらしつつ、不随意運動の治療を行うことが可能となった。

## 請求の範囲

1. 下記一般式(I)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含有する不随意運動（振戦を除く）の治療剤。



〔式中、

Qは=NH、=Oまたは=Sを示し；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> は同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基または式-X-Aで表される基を示し、

ここで、Xは単結合、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン基、置換基を有していてもよいC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニレン基、置換基を有していてもよいC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニレン基、-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-N(R<sup>6</sup>)-、-N(R<sup>7</sup>)-CO-、-CO-N(R<sup>8</sup>)-、-N(R<sup>9</sup>)-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-N(R<sup>10</sup>)-、-CH<sub>2</sub>-CO-、-CO-CH<sub>2</sub>-、-N(R<sup>11</sup>)-S(O)<sub>m</sub>-、-S(O)<sub>n</sub>-N(R<sup>12</sup>)-、-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>p</sub>-、-S(O)<sub>q</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-O-、-O-CH<sub>2</sub>-、-N(R<sup>13</sup>)-CO-N(R<sup>14</sup>)-または-N(R<sup>15</sup>)-CS-N(R<sup>16</sup>)-を示し、

R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup> およびR<sup>16</sup> は同一または相異なって水素原子、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基またはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ基を示し；

m、n、p およびqはそれぞれ独立に整数0、1または2を示し、；

Aはそれぞれ置換基を有していてもよいC<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル基、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルケニル基、5～14員非芳香族複素環式基、C<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>芳香族炭化水素環式基または5～14員芳香族複素環式基を示し、

但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  のうち 3 つの基は常に同一または相異なつて  $-X-A$  で表される基を示し、残る 2 つの基は常に水素原子、ハロゲン原子または  $C_1 \sim C_6$  アルキル基を示す。]

2. 不随意運動が、ドーパミン作動神経の異常な活動亢進に基づく不随意運動である請求項 1 記載の治療剤。
- 5 3. 不随意運動が、舞蹈病、ジストニア、チック、バリスム、アテトーシス、およびミオクローヌスからなる群から選択される少なくとも一つである請求項 1 記載の治療剤。
4. 不随意運動が、神経変性疾患、代謝疾患または免疫疾患に伴う不随意運動 (振戦を除く)、および薬物誘発不随意運動 (振戦を除く) からなる群から選択される少なくとも一つである請求項 1 記載の治療剤。
- 10 5. 神経変性疾患に伴う不随意運動 (振戦を除く) が、トゥーレット症候群、脊髓小脳変性症、脳血管障害、および頭部外傷からなる群から選択される少なくとも一つに伴う不随意運動 (振戦を除く) である請求項 4 記載の治療剤。
- 15 6. 代謝疾患に伴う不随意運動 (振戦を除く) が、有棘赤血球増加症、ウィルソン病、グルタル酸血症、およびリー病からなる群から選択される少なくとも一つに伴う不随意運動 (振戦を除く) である請求項 4 記載の治療剤。
7. 免疫疾患に伴う不随意運動 (振戦を除く) が、全身性エリテマトーデス、シドナム舞蹈病、および妊娠舞蹈病からなる群から選択される少なくとも一つに伴う不随意運動 (振戦を除く) である請求項 4 記載の治療剤。
- 20 8. 薬物誘発不随意運動 (振戦を除く) が、向精神薬および／またはドーパミン受容体作動薬の投与に伴う不随意運動 (振戦を除く) である請求項 4 記載の治療剤。
- 25 9. 薬物誘発不随意運動 (振戦を除く) が、ドーパミン受容体作動薬の投与に伴う不随意運動 (振戦を除く) である請求項 4 記載の治療剤。

10. 薬物誘発不随意運動（振戦を除く）が、L-ドーパまたはそのプロドラッグと末梢ドパデカルボキシラーゼ阻害剤との併用に伴う不随意運動（振戦を除く）である請求項4記載の治療剤。

11. 化合物が、

- 5        3-（2-シアノフェニル）-5-（2-ピリジル）-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、  
       3-（2-シアノフェニル）-5-（2-ピリジル）-1-（3-ピリジル）-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、  
       3-（2-フルオロピリジン-3-イル）-5-（2-ピリジル）-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、  
 10       3-（2-フルオロピリジン-3-イル）-5-（2-ピリジル）-1-（3-ピリジル）-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、  
       3-（2-シアノフェニル）-1-フェニル-5-（2-ピリミジニル）-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、  
 15       3-（2-シアノフェニル）-1-（3-ピリジル）-5-（2-ピリミジニル）-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、  
       3-（2-フルオロピリジン-3-イル）-1-フェニル-5-（2-ピリミジニル）-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン、および  
       3-（2-シアノピリジン-3-イル）-1-フェニル-5-（2-ピリミジニル）-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン  
 20

からなる群から選択される少なくとも一つである請求項1記載の治療剤。

12. 化合物が、3-（2-シアノフェニル）-5-（2-ピリジル）-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オンである請求項1記載の治療剤。

- 25    13. 化合物が、3-（2-シアノフェニル）-5-（2-ピリジル）-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン水和物である請求項1記載の治療剤。

図 1

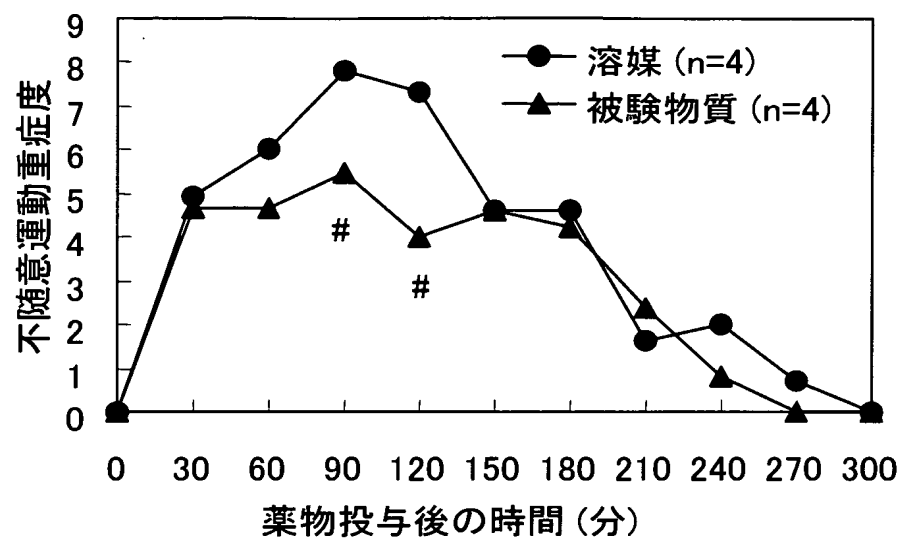
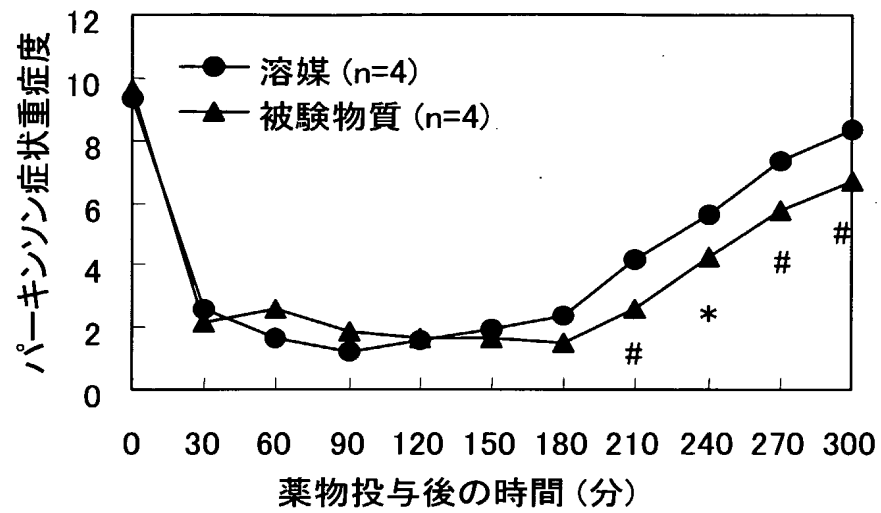


図 2



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/307991

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

**A61K31/444** (2006.01), **A61K31/506** (2006.01), **A61P25/14** (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/444, A61K31/506, C07D213/64, C07D401/04, C07D401/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/WPIDS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 11-139991 A (Pfizer Products Inc.), 25 May, 1999 (25.05.99), & US 2001/0034345 A1 & EP 900567 A2 & TW B 490304 B	1-13
Y	WO 01/96308 A1 (Eisai Co., Ltd.), 20 December, 2001 (20.12.01), & US 2004/0023973 A1 & EP 1300396 A1 & KR 2003012882 A & CN 1436172 A	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

07 July, 2006 (07.07.06)

Date of mailing of the international search report

18 July, 2006 (18.07.06)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. **A61K31/444**(2006.01), **A61K31/506**(2006.01), **A61P25/14**(2006.01)

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/444, A61K31/506, C07D213/64, C07D401/04, C07D401/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2006年
日本国実用新案登録公報	1996-2006年
日本国登録実用新案公報	1994-2006年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/WPIDS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 11-139991 A (ファイバー・プロダクト・インク) 1999.05.25 & US 2001/0034345 A1 & EP 900567 A2 & TW B 490304 B	1 ~ 13
Y	WO 01/96308 A1 (エーザイ株式会社) 2001.12.20 & US 2004/0023973 A1 & EP 1300396 A1 & KR 2003012882 A & CN 1436172 A	1 ~ 13

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07.07.2006

国際調査報告の発送日

18.07.2006

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大宅 郁治

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

8829